



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

CME - Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

Schweizer, Sandra ; Krayenbühl, Pierre-Alexandre

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001825>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102684>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Schweizer, Sandra; Krayenbühl, Pierre-Alexandre (2014). CME - Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom. *Praxis*, 103(23):1359-1368.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001825>

Hereditary Multiple Fibrofolliculomas With Trichodiscomas and Acrochordons

Arthur R. Birt, MD, FRCP (C); Georgina R. Hogg, MD, FRCP (C); W. James Dubé, MD

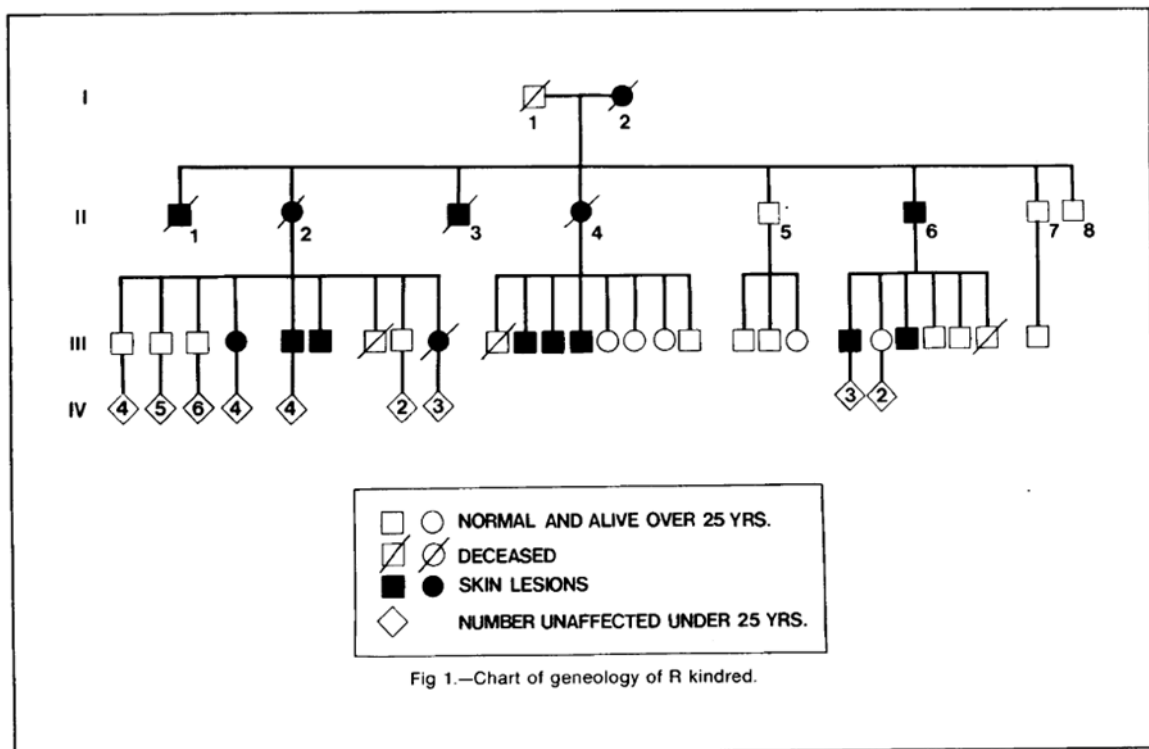


Abbildung 1

1977 beschrieben drei kanadische Ärzte Dr. Birt (Dermatologe), Dr. Hogg (Pathologe) und Dr. Dubé (Internist) bei 15 Personen einer 70köpfigen Familie von drei Generationen kleine domförmige Hautläsionen im Gesicht, der Kopfhaut, am Hals und Nacken. Die Hautpapeln traten bei allen 15 Personen nach dem 25. Altersjahr auf, waren benigne und schienen einem autosomal-dominanten Erbgang zu folgen. Die Läsionen wurden Fibrofollikuloma und Trichodiskoma genannt, zusätzlich wurden Akrochordone beschrieben. ¹

Die Triade von Fibrofollikuloma, Trichodiskoma und Akrochordons wurde als Birt-Hogg-Dubé Syndrome benannt.

Einleitung

Selten kann das Auftreten eines Pneumothorax auf genetisch vererbte zystische Veränderungen im Lungenparenchym zurückgeführt werden. Die hereditäre Krankheit wurde von drei kanadischen Ärzten Dr. Birt, Dr. Hogg und Dr. Dubé im Jahre 1977 erstmals beschrieben. Das typische Vollbild des Birt-Hogg-Dubé-Syndroms (BHDS) umfasst das Auftreten von multiplen Lungenzysten bzw. Pneumothoraces, benignen Hauttumoren und das erhöhte Risiko an einem Nierenzelltumor (NCC) zu erkranken. ²

Dem Syndrom liegt eine autosomal dominant vererbte Keimzellmutation zugrunde. Die Nachkommen haben damit eine 50prozentige Wahrscheinlichkeit ebenfalls am BHDS zu leiden. Die Penetranz (Wahrscheinlichkeit, dass die Genmutation klinisch manifest wird) wird gegen die 100 Prozent geschätzt. Der Schweregrad bzw. Ausprägung der Erkrankung variiert jedoch stark, dies auch innerhalb einer Familie. Die Prävalenz kann nicht sicher angegeben werden, es wird geschätzt dass weltweit circa um die 200 Familien verschiedener Populationen betroffen sind. Man vermutet dass das Syndrom aufgrund der grossen klinischen Variabilität deutlich unterdiagnostiziert ist. ^{3,4}

Genetische Grundlage BHDS

Anfangs des 21. Jahrhunderts zeigte eine Studie, dass verschiedene Mutationen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 zur Ausbildung dieses Syndroms führen. Die Mutationen liegen im Genabschnitt mit dem Namen Follikulin-Gen (FLCN). Das FLCN-Gen kodiert für ein Protein mit dem Namen Follikulin. Das Protein Follikulin scheint in eine Signalkaskade eingebunden, welche wichtige Zellfunktionen, wie zum Beispiel Zellteilung, Zellwachstum und die Nahrungsaufnahme, reguliert. Die genauere Funktion des Proteins ist bis heute nicht bekannt. Das FLCN-Gen wird zu den Tumor-Suppressor-Genen gezählt. Besonders häufig wird das Gen in der Haut, im distalen Nephron und in den Pneumozyten exprimiert. ^{4,5,6,7}

Die Genmutation

Die Genmutation findet in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) statt. Die DNA ist aus aneinandergereihten Nukleotiden aufgebaut. Jedes Nukleotid besteht aus einer Base (Adenin, Guanin, Cytosin oder Thymin), einem Zucker und einem Phosphatrest. Grundsätzlich werden drei Formen der Mutation beschrieben, die Deletion, die Insertion und die Substitution. Der Begriff Deletion beschreibt den Verlust eines Nukleotids, Insertion das Einfügen eines Nukleotids und Substitution das Austauschen eines Nukleotids. Jeweils drei Nukleotide kodieren für eine Aminosäure. Je nach Auswirkung der Genmutation werden dann stumme, Missense- (Fehlsinn) und Nonsense-(Unsinn) Mutationen unterschieden. Die stumme Mutation macht sich im Phänotyp (Erscheinungsbild) nicht bemerkbar. Die Missense-Mutation, führt zum Einbau einer falschen Aminosäure und hat damit unterschiedlich schwere Auswirkungen auf das Kodieren und damit auf die Proteinfunktion. Die Nonsense-Mutation führt zum vorzeitigen Abbruch der Transkription und damit meistens zu einem unbrauchbaren Protein. ⁸

Das FLCN-Gen besteht aus 14 verschiedenen Exonen (Exon: kodierende DNA, Intron: nicht kodierende DNA). Bis heute konnten verschiedene Mutationen aufgezeigt werden, am häufigsten liegen diese im Exon 11. ^{5,9}

Klinik

Klinisch präsentiert sich das BHDS mit tumorösen Hautveränderungen, mit dem Auftreten von rezidivierenden Pneumothoraces und mit dem erhöhten Risiko an einem Nierenzellkarzinom zu erkranken.

Die Hautveränderungen

Die ursprünglich durch Birt, Hogg und Dubé beschriebenen drei Hauterscheinungen sind Fibrofollikuloma (FF), Trichodiskoma (TD) und Akrochordone (AC). Zwischenzeitlich haben sich auch verschiedene andere Autoren mit den Hautveränderungen befasst und neue Theorien aufgestellt.

Makroskopisch handelt es sich um vereinzelt oder gruppierte, zwei bis vier millimetergrosse domförmige Papeln. Sie sind hautfarbig, manchmal glänzend und häufig im Gesicht lokalisiert. Selten findet man sie am Stamm oder am Rücken. Die Hautveränderungen entwickeln sich erst um das 20. Lebensjahr. Im Alter nehmen sie dann an Grösse und Häufigkeit zu. Das Ausbilden der Hauttumore ist jedoch für das Syndrom nicht zwingend, bei Patienten um das vierzigste Altersjahr findet man sie lediglich zu 80 Prozent.

Verwirrt ist heute die Einteilung und Beschreibung der Hauttumore auf histologischer Ebene. Nachdem 1977 die Triade (FF, TD und AC) als die typischen Hautläsionen beschrieben wurde, gelten heute nur noch das Fibrofollikulom als BHDS-spezifischer Hauttumor. Histologisch ist das Fibrofollikulom ein Adnextumor ausgehend von den Haarfollikeln.

Die TD lassen sich makroskopisch nicht von den FF unterscheiden und auch auf histologischer Ebene ist es schwierig die Veränderungen auseinander zu halten. Gemeinsam haben die TD und FF, dass sie aus Stroma-Anteilen sowie aus follikulären Anteilen zusammengesetzt sind, je nach überwiegendem Anteil wird ein FF oder ein TD diagnostiziert. ^{6,10,11}

Diverse Autoren diskutieren, ob es sich bei den Fibrofollikuloma und Trichodiskoma um denselben Tumor in verschiedenen Reifestadien handelt. Die beiden Tumore wurden in der Folge unter dem Begriff Mantelome zusammengefasst, heute wird dieser Begriff jedoch nicht mehr angewendet.

In der Literatur findet man keine abschliessende Beurteilung. Man ist sich jedoch einig, dass es sich bei den tumorösen Hautveränderungen um Hamartome handelt. Das Hamartom ist ein Tumor, das von der Fehlbildung im embryonalen Gewebe ausgeht. ¹¹

Die Akrochordone werden nicht mehr mit dem BHDS assoziiert. Es handelt sich um Hautpolypen welche gerne in Hautfalten auftreten. Sie sind häufig in der allgemeinen Bevölkerung zu finden. ¹²



Abbildung 2 und 3

Fibrofollikuloma: Hautfarbige, weisslich bis gelbliche domförmige Papeln, typischerweise im Gesicht lokalisiert. Patient Dermatologie USZ.

Pneumothorax

Multiple bilaterale pulmonale Zysten findet man im Computertomogramm (CT) der Lungen bei circa 80 Prozent der BHDS Patienten. Für die Meisten sind diese klinisch irrelevant. 30 bis 40 Prozent jedoch werden im Laufe ihres Lebens einen Pneumothorax erleiden. Häufig treten die Pneumothoraces sogar mehr als einmal im

Leben der Betroffenen auf. Dies wird durch die zystischen Veränderungen der viszerale Pleura (meistens basal) begünstigt. Die Grösse der Zysten variiert von millimetergrossen Bläschen bis zu zentimetergrossen Bullae. Kommt es zum Zerreißen des subpleuralen Parenchyms kann Luft in den Pleuraraum austreten, die Lunge kollabiert.

Während der typische idiopathische, bzw. der primäre Pneumothorax, in jungen Jahren auftritt (20 bis 30jährige, vermehrt Männer), liegt das mittlere Alter der BHDS Patienten um 38 Jahre. Insgesamt wird von einem fünfzigfach erhöhten Risiko gegenüber der Normalbevölkerung für einen Pneumothorax ausgegangen. 2,6,13

Nierenzellkarzinom

14 bis 30 Prozent der BHDS Patienten entwickeln während ihrem Leben ein Nierenzellkarzinom (NCC). Das Auftreten der Karzinome liegt im Mittel um das fünfzigste Lebensjahr. Das Karzinom ist in der Regel klinisch stumm, meistens fehlen Frühsymptome.

Das Karzinom ist ausgehend von den Tubulusepithelien der Niere. Die Dignität und das histologische Auftreten sind variabel. Histologisch wurden benigne Onkozytome sowie maligne klarzellige, papilläre und chromophobe Nierenzellkarzinome (NCC) beschrieben. Am häufigsten findet man bei den BHDS Patienten die chromophobe und die onkozytäre Form. Ebenfalls häufig findet man in der Histologie Mischformen der Beiden (onkozytär-chromophob). Typisch für das hereditäre NCC ist das Auftreten maligner, häufig bilateraler und multifokaler Tumoren. Häufig handelt es sich um langsam wachsende Neoplasien.

Das Risiko an einem NCC zu erkranken ist für einen Patienten mit dem BHDS geschätzt siebenfach grösser verglichen zur durchschnittlichen Population. Das sporadische Nierenzellkarzinom tritt häufiger bei Männern als Frauen und häufig erst nach dem fünfzigsten Lebensjahr auf. Da die Frühsymptome in der Regel fehlen, kommt es erst im Verlauf zu Beschwerden. Die typischen klinischen Trias sind Flankenschmerzen, Hämaturie und der palpable Tumor. Die Metastasierung erfolgt häufig in die Lunge, die Knochen oder in die Leber. Paraneoplastische Syndrome entwickeln sich gemäss histologischem Typ. Produziert die Karzinomzelle ein parathormon-related-Protein führt dies zur Hyperkalzämie, durch die Reninproduktion zur Hypertonie, durch die Epoproduktion zur Polyglobulie. 5,6,13,14,15

Weitere Tumore im Rahmen des BHDS wurden rapportiert. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Nicht renale benigne und maligne Tumore beschrieben in Zusammenhang mit dem BHDS. 2,6,13,16,17

Two cases of:

- Thyroid cancer
- of Colon cancer

Single cases of the following:

- Squamous cell carcinoma of the head and neck
- Hodgkin's disease
- Uterine cancer
- Prostate cancer
- Breast cancer
- Squamous cell carcinoma of the cervix

- Rhabdomyoma
- An adrenal mass
- Lipoma, angioliipoma und collagenoma
- Cutaneous neurothekeoma and meningeoma
- Multinodular goiter
- Ovarian cyst
- Parathyroid adenoma
- Chorioretinal lesions

Abklärungsstrategie/Diagnosekriterien

Die Verdachtsdiagnose wird mittels Klinik und Anamnese, insbesondere der Familienanamnese gestellt. Zur Diagnosesicherung wird die molekulare Gentestung empfohlen.

Erfüllt ein Patient einen der unten aufgeführten Kriterien, ist die Bestimmung der Genmutation indiziert. Diese kostet je nach Sequenzierung bis zu 2000 Schweizer Franken. ²

Tabelle 2: Erfüllt ein Patient einen der unten aufgeführten Punkte ist die molekulare Gentestung indiziert. ²

- Fünf bis mehr Papeln im Gesicht oder am Stamm, eine Läsion sollte histologisch einem Fibrofollikuloma entsprechen, mit oder ohne Vorliegen einer positive Familienanamnese für BHDS
- Gesichtspapel mit histologischem Nachweis eines Angiofibroms, ohne dass der Patient die klinischen Kriterien für eine Tuberöse Sklerose oder multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) aufzeigt
- Multiple und bilaterale chromophobe, onkozytäre, oder hybrid (chromophob-onkozytär) Nierenzellkarzinome
- Ein Nierenzellkarzinom, histologisch onkozytär, chromophob oder onkozytär hybrid, und Familienanamnese positiv für eines der erwähnten Nierenzellkarzinome
- In der Familienanamnese autosomal dominant primärer Spontan-pneumothorax ohne Vorgeschichte von Nikotin oder bekannte COPD

Eine Anfrage mit Bitte um Kostengutsprache muss mittels eines Orphan-Disease-Antrages an die Krankenkasse gestellt werden. ¹⁸ Für das Ausfüllen des Formulars muss die OMIM-Nummer (online mendelian inheritance in man, Datenbank der Gene und Mutationen des Menschen) der jeweiligen vererbaren Krankheit bekannt sein.

¹⁹ Wurde die Diagnose gesichert sollte sich die ganze Familie einer genetischen Beratung unterziehen.

Differentialdiagnosen

Ähnliche Hauteffloreszenzen findet man bei anderen hereditären Erkrankungen. Zum Beispiel im Rahmen der Tuberösen Sklerose, dessen Hautveränderungen (Angiofibrom) den Fibrofollikuloma sehr ähnlich sehen. Auch die vererbbaaren multiplen Trichoepithelioma sehen den Fibrofollikuloma sehr ähnlich. Der autosomal dominant vererbbaaren Krankheit liegt eine Mutation auf dem Chromosom 9 zugrunde. Das Cowden-Syndrom, autosomal dominant vererbt, manifestiert sich mit multiplen Trichilemmoma im Gesicht. Das Cowden-Syndrom wird auf eine Mutation im PTEN-Gen zurückgeführt. ¹⁴

Das Von Hippel Lindau Syndrom (VHLS), mit zugrundeliegender Genmutation im Chromosom 3 geht mit dem erhöhten Risiko für ein Nierenzellkarzinom einher. Das VHLS ist autosomal dominant vererbt. Ungefähr 30 Prozent der Betroffenen entwickeln ein Nierenzellkarzinom. ¹⁴

Andere mögliche Ursachen für einen Pneumothorax sind das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos Syndrom, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, die Zystische Fibrose, die Langerhans-Zell-Histiozytose oder die pulmonale Lymphangioleiomyomatose.

Die multiple endokrine Neoplasie (MEN 1), auch Wermer-Syndrom genannt, ist ein autosomal dominant vererbtes Krankheitsbild. Die Betroffenen haben ein erhöhtes Risiko eine Neoplasie der Nebenschilddrüse, der Hypophyse und der Inselzellen im Pankreas auszubilden. ¹⁴

Therapie

Eine kurative Therapie der Hamartome existiert bis heute nicht. Treten sie jedoch nur solitär auf, zeigen Laser-Therapien vorübergehend gute Erfolge. Hierfür werden CO₂-Laser oder YAG-(Yttrium-Aluminium-Granat)Laser angewendet. Alternativ können die Läsionen abrasiert oder ein Therapieversuch mit systemisch Isotretinoin durchgeführt werden. ²⁰

Die Therapie des Pneumothorax erfolgt gemäss den heutigen Guidelines. ¹⁴ Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein grösseres Rezidivrisiko besteht und daher individuell die geeignete Therapiewahl getroffen werden. Die konservative Therapie oder das Einlegen einer Thoraxdrainage zeigen eine höhere Rezidivrate verglichen zu einer Pleurodese. Die Pleurodese kann mechanisch oder chemisch provoziert werden. Zur chemischen Pleurodese wird am häufigsten Talk verwendet. Die Reizung der Pleurablätter bewirkt eine Entzündungsreaktion, die das Verkleben der viszeralen und thorakalen Pleura bewirkt. Die mechanische Pleurodese provoziert die Entzündungsreaktion durch die mechanische Läsion. Auf die Einnahme von entzündungshemmenden Mittel wie NSAR sollten nach dem Eingriff verzichtet werden.

Als weitere Therapieoptionen kann durch offene Thorakotomie oder video-assistierte Thorakoskopie (VATS) eine Bullektomie und Pleurodese durchgeführt werden. Die offene Thorakotomie ist umstritten. Sie ist hoch invasiv und risikoreich, zeigt jedoch mit einem Prozent die geringste Rezidivrate. ¹⁴

Wird ein NCC diagnostiziert wird das Staging auch bei hereditären Neoplasien gemäss Standardprotokoll durchgeführt. Die Therapie unterscheidet sich insofern,

dass die nephronerhaltende operative Entfernung in erster Linie angestrebt wird. Nur grössere Tumore oder schnell wachsende werden mittels partieller Nephrektomie behandelt. Kleine Neoplasien (unter 3cm) können radiofrequenzabladiert oder kryoabladiert werden. ^{2,21}

Management

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine NCC sollten die BHDS Patienten regelmässig auf einen Nierentumor untersucht werden. Etablierte Guidelines existieren bis heute jedoch nicht. Daher wird ein Patient idealerweise einer Studie angeschlossen.

Am besten geeignet scheinen jährliche MRT-Untersuchungen. Jährliche CT-Bildgebungen sind aufgrund der kumulativen Strahlenbelastung nicht durchführbar. Sonografische Kontrollen wären alternativ möglich, zeigen jedoch eine deutlich verringerte Sensitivität. (Tumorgrosse 15-20mm, Sensitivität Sonografie 58%, CT 100%, Tumorgrosse 20-25mm Sensitivität Sonografie 79%, CT 100%, erst ab Tumorgrosse 25mm beide Modalitäten 100%). ^{2,23}

In der Literatur werden Fallbeispiele von Patienten mit Kolonkarzinomen und Schilddrüsenkarzinomen beschrieben. Auch das erhöhte Risiko für ein Mamma-Karzinom wurde diskutiert. Obwohl bis heute die Assoziation zum BHDS nicht signifikant belegt werden konnte, sollten die nötigen Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden (Koloskopie, Sonografie Thyroidea, regelmässige gynäkologische Untersuchungen).

Dringend sollten beeinflussbare Risikofaktoren für das NCC und den Pneumothorax eliminiert werden, auf das Rauchen sollte lebenslang verzichtet werden. ^{14,23}

Bei Status nach Pneumothorax ist das Fliegen und Tauchen für weitere zwei Wochen kontraindiziert. Bei Patienten mit schweren bullösen Veränderungen kann das Fliegen auch lebenslang kontraindiziert bleiben. ¹⁴

Fallbericht 47-jährige Patientin mit rezidivierenden Pneumothorax

Im Sommer 2013 wurde uns eine 47jährige Patientin von den Kollegen der Thoraxchirurgie zugewiesen. Bei St.n. rezidivierendem, beidseitigem Pneumothorax wurde ein Birt-Hogg-Dubé-Syndrom verdächtig. Sie baten um weitere Abklärungen.

Anamnese

Patientin fühlt sich gesund. Keine Atemnot, keine Thoraxschmerzen. Keine Flankenschmerzen, keine Dysurie. Kein Fieber, Gewicht stabil. Voll leistungsfähig. Allergien: keine bekannt.

Noxen: Nieraucherin, C2 gelegentlich.

Persönliche Anamnese

Kindheit: Tonsillektomie mit 3 Jahren.

Asthma bronchiale im Rahmen der Pneumothorax-Abklärungen diagnostiziert, subjektiv kein Leidensdruck.

Familienanamnese

Vater beidseitiges Nierenzellkarzinom, ED mit 65 Jahren, zweite Seite mit 73 Jahren, zweimaliger Zufallsbefund. Vater mit St.n. Pneumothorax. Vater habe Hautveränderung im Gesicht, würden aussehen wie kleine nicht gefüllte Pickel. Vater war ein Einzelkind. Eltern des Vaters unklar woran verstorben.

Patientin hat eine Schwester, gesund. Kinder der Patientin gesund.

Diagnoseliste/Problemliste

1. St.n. dreimaligem sekundärem Spontanpneumothorax
 - 2013/05 Talkpleurodese **links**
 - 2011/04 thorakoskopische Resektion grosser interlobulärer Bulla **links** mit Pleuraabrasio
 - 2006 Thoraxdrainage **rechts**
2. St.n. Ovarialzyste, 2011
 - Spontanregression
3. Asthma bronchiale ohne Nachweis Sensibilisierung vom Soforttyp

Medikamente bei Eintritt

KEINE

Status 06/2013

46jährige Patientin. BD 159/92mmHg, Puls 58/min. regelmässig, Temp. afebril, AF 13/min. Grösse 170cm, Gewicht 76kg.

Kopf: enoral reizlose feuchte Mucosa, cervical, supra- und infraclaviculär, axillär keine LK palpabel.

Cor: regelmässige reine Herztöne, keine Geräusche. Keine Ödeme, Jugularvenendruck nicht erhöht. Periphere Pulse allseits symmetrisch palpabel.

Pulmo: vesikuläres symmetrisches Atemgeräusch über allen Lungenfeldern.

Abdomen: weich, fehlende Druckdolenz, keine Resistenz, unauffällige Darmgeräusche in allen vier Quadranten, keine Organomegalie palpabel.

Urogenital: Nierenloge bds. ohne Klopfdolenz. Fehlende Druckdolenz über der Blase.

Bewegungsapparat: Keine Klopfdolenz der Procc. spinosi. Gelenke allseits schmerzfrei beweglich.

Neuro: Pupillen isokor, bds. prompt lichtreagibel. Kein Meningismus. Hirnnerven grobkursorisch intakt. Kraft und Sensibilität grobkursorisch intakt. Stand und Gang: unauffällig.

Integument: Perinasal beidseits: kleine domförmige weniger als 1mm grosse, hautfarbene, glänzende Papeln. Keine Rötung, keine Schuppung.



Abbildung 4



Abbildung 5



Abbildung 6

Rx Thorax p.a. 06/2013: Herzgrösse und Lungenzirkulation nicht pathologisch. Keine pulmonalen Infiltrate oder Ergüsse. Pleuroperikardiale Adhäsion links, St.n. Talkpleurodese links. Ossäre Strukturen und mitabgebildete Weichteile unauffällig.

Ultraschall Abdomen vom 03.07.2013: Regelrechte Darstellung der Nieren ohne Nachweis fokaler Läsionen. Soweit einsehbar keine pathologisch vergrösserten Lymphknoten intraabdominal. Wenig freie Flüssigkeit im Douglas-Raum (physiologisch).

Beurteilung

Bei hochgradigem Verdacht aufgrund der Klinik und Familienanamnese (erfüllt Punkt 5: in Familie autosomal dominant vererbter Spontanpneumothorax) suchen veranlassten wir die Genanalyse (zuvor holten wir eine Kostengutsprach der Krankenkasse ein).

Zum Ausschluss eines Nierenzellkarzinoms wird die Patientin zum CT Abdomen mit Kontrastmittel aufgeboten. Das Fliegen wurde der Patientin von den Kollegen der Thoraxchirurgie erlaubt. Die Patientin ist bereits Nichtraucherin.

Nach bestätigter Genmutation empfehlen wir den Nachkommen der Patientin sowie dessen Schwester eine molekulargenetische Abklärung. Die Patientin selber sollte alle 6-12 Monate einer sonografischen (oder MRT) Kontrolle mit Frage nach NCC unterziehen. Zusätzlich empfehlen wir der Patientin bei fraglicher Assoziation des Schilddrüsenkarzinoms und Kolonkarzinome eine Sonografie der Thyroidea sowie eine Koloskopie. Regelmässige gynäkologische Kontrollen bei fraglicher Assoziation mit einem Mamma-Karzinom werden bei Patienten mit BHDS ebenso regelmässig durchgeführt wie bei der restlichen Bevölkerung. Der Gynäkologe der Patientin wurde jedoch über die Besonderheit der Situation informiert.

Im Text verwendete Abkürzungen

BHDS	Birt-Hogg-Dubé-Syndrom
NCC	Nierenzellkarzinom
FLCN	Gen auf kurzem Arm Chromosom 17. Kodiert für ein Protein namens Follikulin.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FF	Fibrofollikuloma
TD	Trichodiskoma
AC	Akrochordon
OMIM	Datenbank der Gene und Mutationen des Menschen online mendelian inheritance in man
VHLS	Von Hippel Lindau Syndrom
MEN 1	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1
CT	Computer Tomografie

Quellen

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol, 1977.
2. www.genetests.org, Gene Reviews, NCBI Bookshelf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522/>
3. Graham et al. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. Am J Respir Crit Care Med, 2005.
4. Painter et al. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dubé gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. Am J Hum Genet, 2005.
5. Schmidt et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hog-Dubé syndrome. Am J Hum Genet, 2005.
6. Toro et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. J Med Genet, 2008.
7. Warren et al. Expression of Birt-Hogg-Dubé gene mRNA in normal and neoplastic human tissues. Mod Pathol, 2004.
8. Genetik, Andreas Held, Elsevier Verlag 2004.
9. Nickerson et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. Cancer Cell, 2002.
10. Jude et al. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. Genetics: Cameo. Intern. Jorunal of Derm, 2005.
11. Ackermann et al. Fibrofolliculoma/Trichodiscoma. Neoplasms with Follicular Differentiation. 2001
12. De la Torre et al. Acrochordons are not a component oft he Birt-Hogg-Dubé syndrome. Does this syndrome exist? Am J Dermatopathol, 1999.
13. Zbar et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002.
14. www.uptodate.com (BHDS, Pneumothorax, VHL, Tuberöse Sklerose, NCC)

15. Allgemeine und spezielle Pathologie, Ursus Nikolaus Riede Martin Werner Hans-Eckart Schaefer, Thieme Verlag 2004.
16. Khoo et al. Clinical and genetic studies of Birt-Hogg-Dubé syndrome. J Med Genet, 2002.
17. Vincent et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: two patients with neural tissue tumors. J Am Acad Dermatol, 2003.
18. Formular der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Genetik.
http://www.sgmng.ch/user_files/images/OD_Antragsformular_SGMG_15-04-2011.pdf).
19. www.genetests.org.
20. Gambichler et al. Treatment of Birt-Hogg-Dubé syndrome with erbium: YAG laser. J Am Acad Dermatol, 2000.
21. Pavlovich et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Cancer Cell, 2005.
22. Escudier et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2012.
23. Menko et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. Lancet Oncol, 2009.

Abbildungen

1. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. Arch Dermatol, 1977.
2. Bild, Dermatologische Klinik. Mit freundlicher Genehmigung des Patienten und Dr. med. A. Cozzio, Leitender Arzt Poliklinik.
3. Bild, Dermatologische Klinik. Mit freundlicher Genehmigung des Patienten und Dr. med. A. Cozzio, Leitender Arzt Poliklinik.
4. Bild, Poliklinik Innere Medizin, Sandra Schweizer, 2013. Mit freundlicher Genehmigung der Patientin.
5. Bild, Poliklinik Innere Medizin, Sandra Schweizer, 2013. Mit freundlicher Genehmigung der Patientin.
6. Röntgen Thorax 18.6.2013, Radiologie Universitätsspital Zürich. Mit freundlicher Genehmigung der Patientin sowie nach Rücksprache mit PD Dr. med. T. Frauenfelder. STV Institutsdirektor Interventionelle Radiologie.

Fragen:

1. Welcher Regel folgt der Erbgang beim BHDS? (1 richtige Antwort)

- a) X-linked
- b) autosomal-rezessiv
- c) autosomal-dominant
- d) 25% Wahrscheinlichkeit der Nachkommen das Syndrom auszubilden
- e) überspringt immer eine Generation mit Akzeleration

2. Welches sind die spezifischen Hautveränderungen des BHDS? (1 richtige Antwort)

- a) Fibrom
- b) Fibrofollikulom
- c) Akrochordon
- d) Hämangiom
- e) Kondylom

3. Nennen Sie die typischen Eigenschaften des Nierenzellkarzinoms im Rahmen des BHDS. (3 richtige Antworten)

- a) in der Regel ausgehend von Tubulusepithelien
- b) häufig bilateral auftretend
- c) die CT-Untersuchung ist die am besten geeignete Untersuchung zum regelmässigen Screening
- d) häufiges Frühsymptom ist unter anderem der Flankenschmerz
- e) häufig in 3. Dekade auftretend

4. (wählen Sie; ist folgende Aussage a richtig oder b falsch)

Um eine Kostengutsprache durch die Krankenkasse zu erhalten muss eine Orphan-Disease-Antrag gestellt werden.

5. Welche Aussagen treffen bezüglich des Pneumothorax zu? (3 richtige Antworten)

- a) tritt gehäuft bei Patienten mit BHDS auf
- b) eine sekundären Ursache ist wahrscheinlicher, wenn der Pneumothorax erst nach dem 30. Altersjahr oder wiederholt auftritt
- c) zystische Veränderungen der thorakalen Pleura begünstigen das Auftreten eines Pneumothorax bei Patienten mit BHDS
- d) Fliegen und Tauchen begünstigen das Auftreten eines Pneumothorax direkt nach einem Ereignis
- e) der Pneumothorax bei Patienten mit dem BHDS führt häufig zum Tod

Lösungen:

1. c
2. b
3. a,b,d
4. a
5. a,b,d

Erklärung zu den Lösungen

1a) Dieser Erbgang ist nur möglich wenn das merkmals tragende Gen auch das X Gen ist. Das FLCN Gen liegt auf dem Chromosom 17 und nicht auf einem Gonosom (Chromosom X und Y).

1b/c) Als Autosomen werden die Chromosomen bezeichnet die kein Gonosom sind (kein X und Y Chromosom = sind Gonosomen). Ein Erbgang verläuft autosomal-rezessiv wenn das Gen sich in der Merkmalsausprägung bei heterozygoter Anlage nicht durchsetzt. Das Birt-Hogg-Dubé Syndrom wird autosomal dominant vererbt, damit haben die Nachkommen 50% Wahrscheinlichkeit am Syndrom zu erkranken. Das Vorliegen von einem Gen (immer diploider Chromosomensatz) genügt, dass sich die Merkmale ausbilden.

1d) Da die Penetranz (Wahrscheinlichkeit mit welcher sich das Syndrom ausbildet bei vorliegender Genmutation) nicht sicher angegeben werden kann, kann auch das Risiko für die Nachkommen nicht sicher angegeben werden. Ist die Penetranz 100% liegt das Risiko bei einem rezessiv-dominanten Erbgang bei 50% für die Nachkommen.

e) Ein Immer existiert in der Natur nicht.

2a) Fibrom: benigner Bindegewebetumor, welcher als Überbegriff für verschiedene Tumore gebraucht wird.

2b) Typische Läsion des BHDS, ein sogenanntes Hamartom.

2c) Akrochordone wurden früher im Rahmen des BHDS beschrieben, sind jedoch unspezifische, auch in der allgemeinen Bevölkerung auftretende, kleine Papeln.

2d) Hämangiom: umgangssprachlich als Blutschwämmchen bezeichnet. Dabei handelt es sich um einen embryonalen Tumor, ein Gefässtumor. Dieser kann hereditär auftreten oder erworben werden.

2e) Durch Viren verursachte Papeln.

3a/b/c) Sind richtig. Hereditäre NCC gehen in der Regel vom Tubulusepithel aus und entstehen aufgrund der genetischen Prädisposition bilateral. Leider werden die Frühsymptome durch den Patienten erst spät bemerkt (Flankenschmerzen, Hämaturie, palpabler Tumor).

3c) Am besten geeignet bezüglich der Sensitivität ist das MRT, bezüglich der Kosten und der Einfachheit ist die beste Screening-Methode die Sonografie. Die Sonografie ist jedoch hinsichtlich der Sensitivität gegenüber dem MRT deutlich unterlegen.

3e) Im Mittel treten die hereditären NCC um das fünfzigste Altersjahr auf.

4) richtig, auch wenn die Probe dem Genlabor bereits vorliegt, wird die Kostengutsprache abgewartet (die Proben können eingefroren werden).

5) a/b/d sind richtig, die BHDS-Patienten erleiden aufgrund der zystischen Veränderungen häufiger einen Pneumothorax als die Restbevölkerung. Typisch für das Auftreten des primären Pneumothorax ist das junge Alter (20-30jährige). Erkrankungen, bzw. sekundäre Ursachen sollten um das 40. Altersjahr gedacht und allenfalls abgeklärt werden.

5c) zystische Veränderungen der viszeralen, nicht der thorakalen, Pleura begünstigen den Pneumothorax.

5e) Rezidiert auftretende Pneumothorax führen zu einer erhöhten Morbidität, nicht Mortalität.

**PD Dr. med. P. Krayenbühl, Chefarzt Klinik für Innere Medizin, Spital Linth.
Dr. med. S. Schweizer, AA Innere Medizin**

Korrespondenzadresse:

S. Schweizer, ORL-Klinik USZ, Gloriastrasse 31, 8091 Zürich